Aus dem Hormonlabor der Universitäts-Frauenklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. med. *Th. Koller*)

Eine Schwangerschaftsschnellreaktion an Ratten durch eine fokale, pelvin-parametrale Urininjektion

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

1954

vorgelegt von

Hermann KELLER

von Basel

LANE MEDICAL LIBRARY
NOV 15 1955

19 54

Verlag von S. Karger in Basel

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von Professor Dr. *Th. Koller*.

Tag der Promotion: 22. Januar 1954.

Sonderdruck aus «Gynaecologia», Vol. 138, No. 3 (1954)

Einleitung

Aschheim und *Zondek* führten die biologische Schwangerschaftsreaktion ein, indem sie die in der Schwangerschaft ausgeschiedenen gonadotropen Hormone mit den bekannten Reaktionen an den infantilen Mäuseovarien nachweisen konnten. *Aschheim* betrachtete die im Schwangernurin ausgeschiedenen gonadotropen Wirkstoffe als H.V. L.H., da er durch Implantation von Hypophysenvorderlappen, Plazenta und Decidua die gleichen Veränderungen an den Mäuseovarien beobachtete wie sie Schwangernurin erzeugt.

Philipp bewies den plazentaren (Chorionzotten) Ursprung des gonadotropen Hormons, und *Fluhmann* zeigte 2 Gruppen von Gonadotropinen, nämlich die Vorderlappen-Gonadotropine und die Choriongonadotropine.

Da die A.Z.R. bis zur Ablesung 3 Tage erfordert, war eine Methode erwünscht, die eine Ablesung in kürzerer Zeit erlaubt. Es lag nahe, eine solche durch Erhöhung der zugeführten Hormonmengen, d. h. des Urinquantums zu versuchen, doch scheiterten die Versuche, da Mäuse bei Dosen von über 3 ccm Urin eingingen *(Reiprich)*. Er verwendete infantile Ratten von 20–70 g und setzte ein subcutanes Urindepot unter die Rückenhaut (zweimal 5–7 ccm).

Reiprich verwendete als erster die Hyperämie der Rattenovarien als Zeichen von Positivität und setzte die Zeit der Ablesung auf 30 Stunden hinunter.

Hyperämie und Vergrößerung der Ovarien sind als positive Zeichen zu werten. *Reiprich* glaubt, daß der schnellere Ablauf der Reaktion durch die größere zugeführte Hormonmenge und die auf Gonadotropin empfindlicher reagierenden Ratten bedingt sei. *Frank* beschreibt ebenfalls einen Hyperämietest an Ratten mit subcutaner Urinapplikation (10 ccm) und zeigt an den Ovarien, daß die hyperämische Zone durch Hyperplasie der Theka interna Zellen, Vermehrung und Dilatation der Kapillaren bedingt ist.

Die Hyperämie wird vor allem durch das Luteinisierungshormon erzeugt in Kombination mit dem F.S.H. *(Zondek, Sulman, Black).* Dieselben beobachteten, daß große Urinmengen, wie *Reiprich* sie spritzte, falsche Resultate erzeugen können, vor allem in Fällen, in denen follikelstimulierende Hormonmengen im Urin hoch sind (Tu, Climax).

Salmon, Geist, Salmon, Frank setzen bei ihrem Hyperämietest mit s.c. Urininjektion (2 ccm) die Ablesungszeit auf 6 Stunden hinunter. *Hinglais* erhielt bei einem 6-Stunden-Test ebenfalls mit s.c. Urinzufuhr 9% unsichere Resultate bei Fällen sicherer Positivität und betrachtet die Hyperämiereaktion als geeignet für einfache Fälle, nicht jedoch für solche mit gestörter Gravidität.

Ramsey-Falkenstein konstatierten mit einer weiteren s.c. 6-Stunden-Methode eine Sicherheit von 96% und betonten die Notwendigkeit großer Erfahrung mit dem Ablesen von typisch positiven und negativen Reaktionen.

Zur Vermeidung von Fehlern fordern sie ferner einen eiweißfreien Urin mit spezifischem Gewicht über 1010 und Tiere zwischen 35–40 g, denn Unterentwicklung bedingt ungenaue Resultate.

Eine Änderung in der Methode der Urinzuführung brachten *Kuppermann* und *Greenblatt*, indem sie juvenilen Ratten 1,5 ccm Urin intraperitoneal spritzten und gleichzeitig die Ablesungszeit auf 2 Stunden reduzierten. Mit ihrer Methode erhielten sie keine falsche Positivität.

Die Resultate dieser 2-Stunden-Methode stimmten bei Schwangern und Nichtgraviden mit dem Friedmann-Test überein, doch ergaben Fälle von Menopause falsch positive Resultate *(Farris).*

Bunde verglich die Methode Kuppermann-Greenblatt mit dem 6-Stunden-Test von Salmon und konnte kein Überwiegen des einen oder andern Verfahrens feststellen, sondern erzielte in 90% korrekte Diagnosen. Mit den quantitativen Gonadotropinverhältnissen in der Gravidität beschäftigte sich *Browne.* Er stellte zwischen dem 50.–60. Tag 100 000–300 000 Ratteneinheiten pro Liter Urin fest mit Abfall

auf 20–40 000 R/E zwischen dem 65.–85. Tag und weiterem Sinken der Werte auf 3000 R/E pro Liter bis zum 120. Tag. Von da an halten sich die Werte auf dieser Höhe.

An der Basler Frauenklinik wird ein Rattenhyperämietest verwendet, der eine andere Methode der Urininjektion wählt:

P. Heinze, Laborant am Frauenspital Basel, der sich seit 20 Jahren in verdienstvoller Weise mit verschiedenen Schwangerschaftsreaktionen befaßte, modifizierte den 2-Stunden-Test von Kuppermann dermaßen, daß er ähnlich wie beim Friedmann-Test intravenös zu spritzen versuchte. Dabei fand er, daß die subcutane Injektion an der Schwanzbasis geeignet ist: so injizierte er 2 ccm Urin ventral an der Schwanzbasis.

Der so fokal in das Cavum pelvis extraperitoneale injizierte Urin wird rasch resorbiert, so daß nach 1½ Stunden die Tiere getötet werden können und die Hyperämie sich mit bloßem Auge prüfen läßt. *Hofmann* überprüfte und objektivierte diese Feststellungen.

Diese Schwangerschaftsschnellreaktion gab den Anlaß zu verschiedenen Fragestellungen in Beziehung auf Technik und Anwendungsbereich.

Eigene Untersuchungen

1. Testierung des Schwellenwertes der Hyperämiereaktion.

Je zwei Ratten wurden mit 1 ml reinem Choriongonadotropin (Ciba op. Charge 542, 400 I. E. pro mg) in physiologischer Kochsalzlösung gelöst injiziert. Es wurden $^1/_{100}$, $^1/_{200}$ bis $^1/_{1000}$ mg Hormon in 1 ccm Kochsalzlösung gelöst gespritzt, um mit dieser Verdünnungsreihe dasjenige Hormonquantum festzustellen, bei dem die Hyperämiereaktion noch positiv ist. Nach zwei Stunden wurden die Ratten mit Chloroform getötet und die Hyperämie bei künstlichem Licht beurteilt.

Resultat: Der Reaktionsschwellenwert wurde bei $^1/_{500}$ bis $^1/_{600}$ mg Hormon gefunden.

2. Bestimmung der Minimalzeit der Ablesung in Abhängigkeit von der Hormonkonzentration.

Um die untere Zeitgrenze der sichern Diagnosestellung zu bestimmen und den Einfluß verschiedener Hormonkonzentrationen auf den Reaktionsablauf zu prüfen, wurde folgende Versuchsanordnung getroffen: Je fünf Ratten wurden mit 1 ccm verschiedener Hormon-

mengen injiziert ($^1/_{100}$, $^1/_{250}$, $^1/_{500}$ mg) und die Ablesung erfolgte nach 1, 1 ½ bis 3 Stunden.

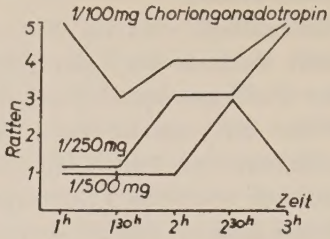

Abb. 1. Minimale Ablesungszeit

Innerhalb des Schwellenwertes ist die optimale untere Zeitgrenze zwischen 2 ½ bis 3 Stunden bestimmt worden, denn bei dieser Zeit werden prozentual die meisten positiven Resultate erzielt, wie die Kurve zeigt. Eine höhere Hormonkonzentration gestattet eine raschere Ablesung. Liegt die Hormonkonzentration beim Schwellenwert oder darunter, so beeinflußt auch eine längere Zeitspanne das Resultat nicht.

Folgerung: Minimalzeit der Hyperämieablesung 2 ½ Stunden.

3. Einfluß des Rattengewichtes auf die Reaktion.

Aus der Überlegung heraus, daß verschieden große Tiere eine unterschiedliche Reaktionsweise und Urinverträglichkeit aufweisen könnten, wurden:

a) 10 Ratten zu *25 g* mit Schwangernurin oder $^1/_{100}$ mg Reinhormon injiziert und nach 2 ½ Stunden abgelesen.

Resultat: 7 klare positive Reaktionen, 3 unklare Reaktionen.

b) Mit demselben Urin und der gleichen Hormonmenge wurden 10 Ratten zu *35 g* injiziert.

Resultat: 10 Tiere wiesen klare positive Reaktion auf.

Zu *kleine* Ratten sind nicht günstig, da der Urin schlecht resorbiert wird. Es kommt zu Ascites und die Tiere sind für eine korrekte Diagnose ungeeignet. *Ramsey-Falkenstein* mit einem 6 Stunden s. c. Test (J. Lab. and Clin. Med. *29*, 419, 1944) und *Hinglais* mit einem 6 und 24 Stunden s. c. Test (Gyn. et Obstetrique *46*, 86, 1947) betrachten zu kleine Tiere, d. h. 25 g und kleiner als refraktär für eine befriedigende Diagnose.

Über das Alter der Tiere machten wir keine Untersuchungen wegen der technischen Schwierigkeiten, das Alter der Ratten zu erfassen.

Das Gewicht kann bei gleichem Alter stark schwanken, je nach der Wurfzahl, da bei einem Wurf von 4 Ratten diese bedeutend rascher wachsen als solche eines Wurfes von 8 bis 10.

Was die Ablesung der Hyperämie anbelangt, so zeigen positive Fälle eine homogene, klare Hyperämie. Sie ist nicht gleichzusetzen mit Ovarien, die eine punktförmige Rötung auf gelb-weißem Grund aufweisen, da dieses Bild bei Ovarien von nicht gespritzten Ratten auch vorkommen kann. Wir machten solche Beobachtungen an Ratten von 45 g, die nicht gespritzt wurden. *Reiprich* (Klin. Wschr. 1441, 1933) betrachtete eine leichte Rötung als nicht positiv.

Folgerung: Um möglichst gleiche Bedingungen zu haben, sollen Ratten von 30 bis 40 g verwendet werden.

Frank (Am. J. of Obstet. and Gyn. *42*, 492, 1941) weist bei einem 24 Stunden s. c. Test auf die Interpretation der Hyperämieablesung hin.

4. Dauer der Hyperämie.

Da eine frühzeitige Diagnosestellung des Hyperämiebeginnes an den Rattenovarien von großer Bedeutung ist, interessiert folgedessen auch das Andauern derselben.

Die Hyperämiedauer wurde mit zwei Schwangernurinen bestimmt. Die Ablesung erfolgte nach 6, 12, 18, 24 Stunden, dann 3stündlich bis 60 Stunden, wobei pro Zeitablesung 3 Ratten verwendet wurden.

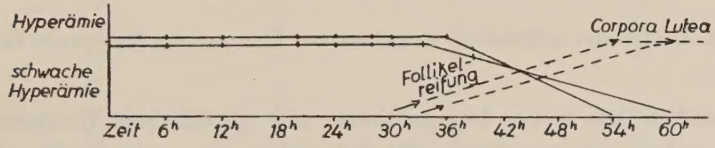

Abb. 2. Hyperämiedauer

Resultat: Deutlich klare Hyperämie bis 33 bis 36 Stunden, dann erfolgt Abschwächung und bei 54 bis 60 Stunden wird die Reaktion negativ. Ab 30 bis 33 Stunden beginnen deutlich vergrößerte Follikel hervorzutreten und bei 54 bis 60 Stunden lassen sich große corpora lutea erkennen. Die Luteinisation tritt nicht vor 48 Stunden auf: Beobachtung von *Frank* (Amer. J. of Obstet. and Gyn. *42*, 492, 1941) bei einem 24 Stunden Rattenhyperämietest mit s. c. Urinzufuhr.

Hinglais (Gyn. et Obstet. *46*, 86, 1947) bestimmte das Hyper-

ämiemaximum bei einem 6 und 24 Stunden Test bei 12 bis 30 Stunden mit folgender Abnahme bis 48 bis 56 Stunden.

5. Der Einfluß des spezifischen Gewichtes des Urins.

Zur Prüfung der Brauchbarkeit von Urinen verschiedenen spezifischen Gewichtes für die Hyperämiereaktion wird bei zwei Gravida ein *Vollhard* Teeverdünunnungs- und Konzentrationsversuch ausgeführt, wobei der Hyperämietest mit den verschiedenen Urinportionen vorgenommen wird. Da die Urine von Patientinnen der 7. und 10. Schwangerschaftswoche sind, dürfte es sich um Urin mit hohem Choriongonadotropingehalt handeln.

Methode: Teestoß von 1 Liter; Proben des nach 1, 2, 3 Stunden etc. gelösten Urins werden je 3 Ratten injiziert.

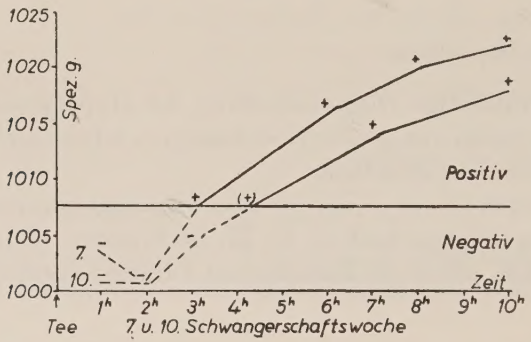

Abb. 3. Einfluß des spezifischen Gewichtes von Urin auf die Hyperämiereaktion

Resultat: Die ersten Urinportionen mit spezifischem Gewicht bis 1008 geben ein negatives, alle folgenden ein positives Resultat. Positivität nimmt mit steigendem spezifischem Gewicht zu.

Interpretation: Die Tatsache, daß mit steigendem spezifischem Gewicht die Reaktion positiv wird, kann so erklärt werden, daß parallel dazu auch mehr Hormon ausgeschieden wird, jedoch spielt das spezifische Gewicht für die Hyperämiereaktion an sich keine Rolle, da Schwangernurin einer Patientin mit hohem Hormontiter auch in Verdünnungen 1 : 5, 1 : 10 positive Reaktion erzeugt, obgleich der verdünnte Urin ein spezifisches Gewicht von nur 1000 hat. *Ramsey-Falkenstein* (J. Lab. Clin. Med. *29*, 419, 1944) fordern für einen 6 Stunden s. c. Test ein spezifisches Gewicht von über 1010.

6. Abhängigkeit der Reaktion von der Urin- und Injektionsmenge.

a) Bei der Untersuchung von 33 Schwangernurinen, die mit 2 ccm Nativurin und 2 ccm verdünnten Urin injiziert wurden, fielen 28 der Nativurine positiv und 5 unklar oder negativ aus, während die Verdünnungen (1 : 5, 1 : 10) dieser 5 Fälle ein klares positives Resultat ergaben.

Diese Tatsache drängte die Frage auf, ob die Urinmenge die Ursache dieser fraglichen oder negativen Fälle sein könnte, da eine zu große zugeführte Menge Fremdsubstanz (Urin) den physiologischen Reaktionsablauf im Tierkörper stören könnte.

b) Um den Einfluß der Injektionsmenge und des Urinquantums auf die Reaktion zu prüfen, wurde die Reaktion mit 15 Schwangernurinen ausgeführt. Es wurden pro Urin je drei Ratten mit Nativurin(1 ccm), mit Nativurin (2 ccm) und mit 2 ccm mit physiologischer NaCl auf 1 : 2 verdünntem Urin gespritzt.

Fälle	1 ccm Nativ 1	2 ccm Nativ 2	2 ccm 1 : 2 3
1	+	+	+
2	+	—	+
3	+	+	+
4	+	—	+
5	—	+	+
6	+	(+)	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	+	+	+
14	+	(+)	(+)
15	+	+	+
	14 pos. 1 neg.	11 pos. 2 neg. 2 unklar	14 pos. 1 unklar

Resultat:	bei 1 ccm Nativ	14 + 1 —
	bei 2 ccm Nativ	11 + 2 — 2 (+) unklar
	bei 2 ccm 1 : 2	14 + 1(+)

Interpretation: Bei Kolonne 1 und 3 ist die Injektionsmenge verschieden, das Urin- und Hormonquantum gleich. Weitgehende Über-

einstimmung der Resultate. Bei Kolonne 1 und 2 sind Injektionsmenge und Urinanteil verschieden. Es besteht Divergenz der Resultate.

Folgerung: Der größere Urinanteil der injizierten Menge beeinflußt die Reaktion ungünstig. Wird die Reaktion mit Nativurin vorgenommen, so ist mit Vorteil nur 1 ccm zu injizieren.

7. Schnelltestresultate bei Extrauteringravidität.

8 Fälle von Extrauteringravidität wurden wiederholt insgesamt 23mal getestet. Pro Fall wurden 3 Ratten mit Nativurin injiziert.

Ergebnis: 19 positive Fälle, 4 negative Fälle.

Bei den Fällen mit negativen Schnelltestresultaten fiel die A.Z.-Reaktion stets positiv aus (Phase 2, 3). Bei diesen 4 Fällen wurden Operationsbericht und der pathologisch-histologische Befund kontrolliert.

Die Berichte lauten:

Intakte Tube mit frischer Blutung aus dem Fimbrienende. Intakte, zum Hauptteil jedoch abgestorbene Chorionzotten.

Große Hämatocele in Douglas, Tube nicht rupturiert. Nachweisbare Chorionzotten, die teilweise abgestorben sind.

Große Hämatocele mit rupturierter Tubargravidität, deutlich erkennbare Chorionzotten.

Chorionzotten im Tubenlumen bei frischer Blutung.

Zondek, Sulman, Black (J. A. M. A. *128*, 939, 1945) betrachteten ihre 24stündige Hyperämiereaktion an Ratten als ungeeignet für den Nachweis gestörter Graviditäten wie Extrauterine, da der Chorion-gonadotropintiter im Urin absinke. *Hinglais* (Gyn. et Obstet. *46*, 86, 1947) vertritt bei einem 6 Stunden und 24 Stunden Rattentest dieselbe Ansicht.

Folgerung: Für den Nachweis von Extrauteringraviditäten ist ein sehr empfindlicher Test erwünscht.

Obwohl die Empfindlichkeit teilweise ungenügend ist, kann der Schnelltest trotzdem verwendet werden, denn ein positives Resultat ist zu verwerten, während ein negatives eine Extrauteringravidität nicht ausschließt.

8. Quantitative Testierung von 21 Fällen mit Abortus imminens und Partus immaturus imminens.

Bei diesen Fällen wird die Eignung des Testes geprüft, um bei einer Änderung der quantitativen Hormonverhältnisse auf den Schwangerschaftszustand schließen zu können.

Es wurden Urinverdünnungen hergestellt und pro Verdünnung 2 Ratten mit 2 ccm injiziert, um die Choriongonadotropinverhältnisse bei Abortus imminens und Partus immaturus imminens zu untersuchen. Der Vergleich des klinischen Verlaufes mit den Testierungen gestattete eine Gruppierung in Fälle mit erhaltener Gravidität und solche mit nachfolgendem Absterben der Frucht.

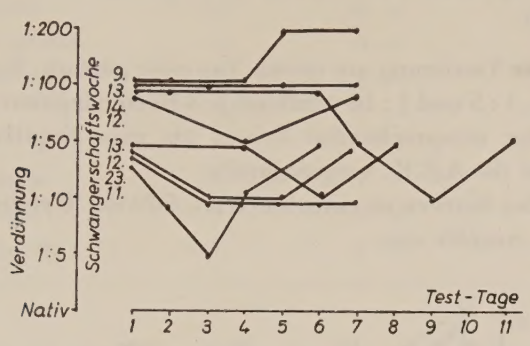

Abb. 4. Abortus imminens + Partus immaturus imminens mit erhaltener Gravidität, 8 Fälle

Hofmann (Revue française de Gynécologie et Obstet. *5–6*, 212, 1952) hat ebenfalls Versuche dieser Art gemacht und ähnliche Resultate erzielt.

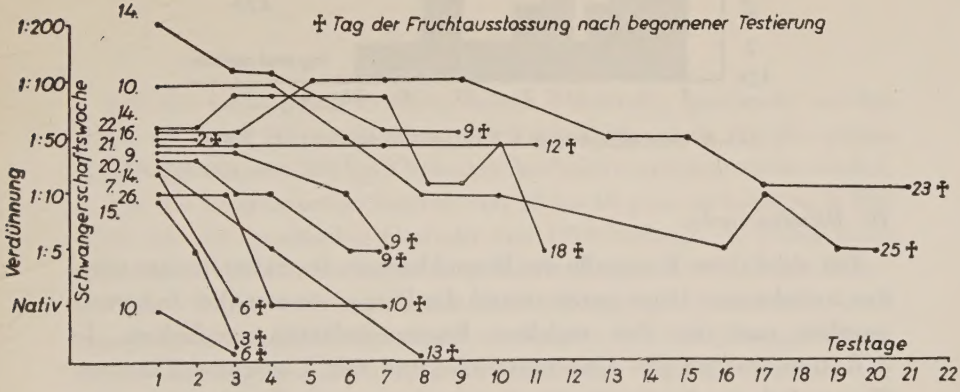

Abb. 5. Abortus imminens + Partus immaturus imminens mit folgender Ausstoßung, 13 Fälle

Interpretation: Während die Fälle ohne Abort ein Ansteigen oder Konstantbleiben des Hormongehaltes zeigen, läßt sich bei denen mit Absterben der Frucht ein deutliches Absinken der Hormonwerte feststellen. Der Test ist erst brauchbar, wenn Fälle mit fraglichem Verlauf über längere Zeit quantitativ geprüft werden können.

9. Bestimmung des Hormonabfalles im Wochenbett durch A.Z.R. und Schnelltest.

Beginn der Testierung am ersten Tag post partum. Katheter Urin wurde nativ, 1 : 5 und 1 : 10 verdünnt je 3 Ratten injiziert und parallel dazu mit den entsprechenden Urinen bis zum Negativwerden des Schnelltestes die A.Z.R. vorgenommen.

Wie aus den Kurven zu entnehmen ist, fällt der Hyperämietest vor dem A.Z.R. negativ aus.

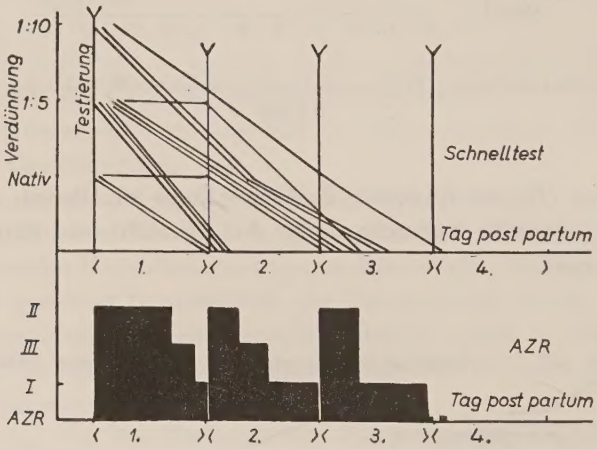

Abb. 6. Schnelltest und A.Z.R. im Wochenbett, 15 Fälle

10. Blindversuche.

Zur objektiven Kontrolle der Brauchbarkeit des Schnelltestes wurden unbekannte Urine getestet und die Diagnosen nachher bekanntgegeben und mit den erzielten Rattenresultaten verglichen. Je 3 Ratten wurden pro Urin verwendet und mit 1 ccm und 3 weitere Tiere mit 2 ccm Nativurin gespritzt, um so eventuelle Abweichungen im Resultat zu zeigen. Eine positive Diagnose wird gestellt, wenn mindestens 2 von 3 Ratten eine Hyperämie aufweisen. Negativ ist

das Resultat, wenn mindestens 2 von 3 Ratten keine Hyperämie aufweisen.

Die Ablesung erfolgte makroskopisch nach 2 ½ Stunden.

Fälle	Anzahl	1 ccm Nativ	2 ccm Nativ
Adnexitis	10	10 —	10 —
Nicht Gravide	9	9 —	9 —
Gravidität	22	21 +	17 +
		1 —	1 —
			4 (+) unklar
Karzinom	7	7 —	7 —
Seminom	1	1 +	1 +
Blasenmole	1	1 +	1 +

Von diesen 50 geprüften Fällen wurden bei Injektion mit 1 ccm Urin 49 richtige Resultate erhalten, 1 falsch negatives Resultat.

Bei der Injektion mit 2 ccm erhielten wir 45 korrekte Resultate, 1 falsch negatives und 4 unklare Resultate.

Folgerung: Wie aus diesem Material ersichtlich ist, kann die Exaktheit und Sicherheit dieser Methode als genügend angesehen werden.

Die Fehlerquelle ist, wie wir schon oben sagten, die falsche Negativität bei positiven Fällen.

Zusammenfassung

Auf die wichtigsten Punkte, denen Beachtung geschenkt werden muß, möchten wir noch zusammenfassend hinweisen. 1. Die untere Ablesungszeit von 2 ½ bis 3 Stunden darf nicht unterschritten werden. 2. Für die Reaktion sind Ratten von 30 bis 40 g zu verwenden. 3. Der Urin soll ein spezifisches Gewicht von 1010 besitzen. 4. Wenn keine quantitativen Bestimmungen ausgeführt werden, so soll je 1 ccm Nativurin an 3 Ratten injiziert werden. 5. Bei Extrauteringraviditäten sind nur positiv ausfallende Resultate verwertbar. 6. Die Fehlerquelle liegt in der falschen Negativität. 7. Todesfälle der Ratten verzeichneten wir mit dieser Methode keine. 8. Mit Nachdruck muß noch darauf hingewiesen werden, daß eine große Erfahrung in der Ablesung der Hyperämie erforderlich ist.

Summary

The most important points which have been examined are to be summarized. (1) The lower period of reading of 2 ½ to 3 hours must not be shortened. (2) Rats of 30 to 40 g. have to be used for the reaction. (3) The urine has to have specific gravity of 1010 g. (4) If no quantitative measurements are carried out, 1 cc. native urine has to be injected in each of 3 rats. (5) In extra-uterine pregnancies only positive results are to be utilized. (6) Wrong negativity is the source of error. (7) This method did not show any fatal cases in rats. (8) It has to be emphasized that great experience in the reading of hyperaemic is necessary.

Résumé

L'auteur présente un teste rapide (2 ½–3 heures) de grossesse basé sur l'hyperémie des ovaires de rattes de 30 à 40 g.

L'originalité de la méthode consiste à injecter 1 cc. d'urine à la base de la queue.

L'auteur analyse les différentes conditions nécessaires à une interprétation correcte.

Literaturverzeichnis

[1] *Aschheim:* Archiv Gyn. *132*, 179, 1927. – [2] *Aschheim:* Zbl. Gyn. *53*, 15, 1929. – [3] *Aschheim:* J. Amer. med. Assoc. *104*, 1324, 1935. – [4] *Aschheim* und *Zondek:* Klin. Wschr. *6*, 248, 1322, 1927; *7*, 1404, 1453, 1928. – [5] *Browne:* Lancet *2*, 1507, 1936. – [6] *Bunde:* Amer. J. Obstet. Gyn. *53*, 317, 1947. – [7] *Farris:* Amer. J. Obstet. Gyn. *48*, 200, 1944. – [8] *Fluhmann:* Amer. J. Obstet. Gyn. *33*, 931, 1937. – [9] *Frank:* Amer. J. Obstet. Gyn. *42*, 492, 1941. – [10] *Hinglais:* Gynec. et Obstet. *46*, 86, 1947. – [11] *Hofmann:* Rev. franç. Gyn. et Obstet. *5–6*, 212, 1952. – [12] *Kuppermann-Greenblatt:* J. Clin. Endocrinol. *3*, 548, 1943. – [13] *Philipp:* Zbl. Gyn. 2386, 1929 und 450, 1858, 3076, 1930. – [14] *Reiprich:* Klin. Wschr. 1441, 1933. – [15] *Ramsey-Falkenstein:* J. Lab. and Clin. Med. *29*, 419, 1944. – [16] *Salmon, J., Geist, A. Salmon, Frank:* J. Clin. Endocrinol. *2*, 167, 1942. – [17] *Zondek, Sulmann, Black:* J. Amer. med. Assoc. *128*, 939, 1945.